

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1965. — N° 45

**Contribution à l'Étude
de la métaplasie malpighienne
non tumorale de l'endomètre**

*(Travail du laboratoire d'anatomie pathologique
et de la consultation de stérilité de l'Hôpital Saint-Joseph)*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Avril 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

RATTO Hervé

né le 28 Juillet 1938 à Lyon (2^e)

IMPRIMERIE DE TREVoux

J. PATISSIER

—
1965

Contribution à l'Étude
DE LA MÉTAPLASIE MALPIGHIENNE
NON TUMORALE DE L'ENDOMÈTRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1965. — N° 45

Contribution à l'Étude
de la métaplasie malpighienne
non tumorale de l'endomètre

*(Travail du laboratoire d'anatomie pathologique
et de la consultation de stérilité de l'Hôpital Saint-Joseph)*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Avril 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

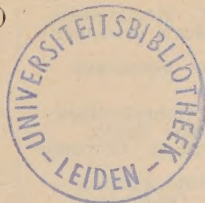
PAR

RATTO Hervé

né le 28 Juillet 1938 à Lyon (2°)

IMPRIMERIE DE TREVoux
J. PATISSIER

—
1965



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire (Membre de l'Institut)	M. J. LEPINE
Doyen Honoraire (Correspondant de l'Institut)	M. H. HERMANN
Doyen	M. J.-F. CIER
Assesseur	M. M. LEVRAT
Assesseur	M. L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

Professeurs

MM.
CIBERT, Clinique urologique.
PONTHUS (dét. à Beyrouth), Physique Biolog.
DECHAUME, Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
CHAMBON, Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER, Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT, Clinique médicale B.
FROMENT, Clinique et prophylaxie cardio-vasc.
CROIZAT, Clinique médicale C.
ENSELME, Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY, Clinique chirurgicale A.
REVOL, Pharmacie galénique.
PIGEAUD, Clinique obstétricale.
BOURRET, Médecine du travail.
LEVRAT, Clinique médicale A.
SOHIER, Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN, Botanique et cryptogamie.
BERTRAND, Clinique chirurgicale C.
BADINAND, Chimie analytique pharmaceut.
DREVEON, Pharmacie chimique et pharmacol.
ROCHE, Médecine légale et déontologie.
COUDERT, Parasitologie et pathologie exotiq.
MOUNIER-KUHN, Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE, Clinique ophtalmologique.
THIERS, Clin. de dermat., syphil. et allergol.
BRUN, Clinique de pneumo-ptisiologie
CREYSSEL, Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
DARGENT, Clinique carcinologique.

Professeurs à titre personnel

BERGER, Physique nucl. appl. à la méd.
BERTOYE, Bactériologie.
MANSUY, Neuro-chirurgie.
COLLET, Chimie générale et pharmaceutique.
LIARAS, Clinique chirurgicale propédeutique.
LACROIX, Hygiène et climatologie.

ROMAN, Parasitologie.
FEROLDI, Anatomie pathologique.
MORET, Physique biologique.
ODDOUX, Botan. et cryptog.

Professeurs sans chaire

MM.
GUICHARD, Anatomie pathologique.
GIRARD Paul, Pathologie générale et expéri.
LATARJET, Anatomie.
PEYCELON, Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel, Clinique médicale D.
VACHON, Pathologie médicale.
GALY, Physio-Pathologie des voies respirat.
PAPILLON, Radiologie.
JEUNE, Clinique médic. infant. et hygiène du premier âge.
GONIN, Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET, Bactériologie.
BANSSILLON, Physiol. et pathologie obstétricale.
CHATONNET, Physiologie B.
GUINET, Clinique endocrinologique.
TRILLAT, Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL, Clinique stomatologique.
MARION J., Clin. de chirurg. et d'orthop. inf.
DORCHE, Matière médic. et législation pharm.
DUMONT L., Histologie et embryologie.
PERROT, Chimie.
CIER J.-F., Physiologie A.
PERRIN J., Thérap. chirurg. et chirurg opérat.
MICHAUD P., Clinique de chirurgie cardiaque.
SARROUY Ch., Clinique médicale infantile.
X', Biologie médicale et pharmacodynamie
X., Clinique des maladies infectieuses.
X., Clinique gynécologique
X., Thérapeutique.

LECUIRE, Neuro-chirurgie.
REVOL L., Médecine générale.
GOINARD, Thérapeutique chirurgicale.
CIER A., Pharmacie chimique et Pharmacol.
PONT Maurice, Médecine générale.

Maîtres de Conférences Agrégés titulaires

CREYSSEL R., Chimie biolog.
THIVOLET, Hygiène.
PINET, Electro-radiologie.
GUYOTAT, Neuro-Psychiatrie.
DESCOTES, Chirurg. générale.
JOUVET, Pathologie expérim.
PEYRIN, Physique biologique.
IOMMASI, Anatomie patholog.
BUFFARD, Electro-radiologie.
LEJEUNE, Méd. gén. thérap.
DE MOURGUES F., Stomatol.
NAUSSAC, Maladies infectieu.

REBOUILLAT, Chirurgie gén.
ROMAGNY, Pédiatrie.
DELAHAYE, J.-P., Méd. génér.
DELEUZE R., Anesthésiologie.
GIRAUD M., Electroradiologie diagnostique et thérapeut.
MICHEL, Anesthésiologie.
FRANCOIS, Pédiatr. et puéric.
MICHOULIER, Chirurgie gén.
COLOMB, Dermatologie.
LAMBERT, Médecine générale.
FRIES, Médecine générale.

GILLY, Pédiatrie.
ROBERT, Médecine générale.
BOUCHET, Anatomie.
BETHENOD, Pédiat.
GERMAIN, Immunologie, sérologie, hématologie.
KALB, Pneumo-ptisiologie.
LARBRE, Médecine générale.
SOUSTELLE, Chirurg. généra.
VIALA, Médecine générale.
VINCENT, Bactériologie, parasitologie, virologie

Maîtres de Conférences agrégés stagiaires

FAVRE-GILLY, Hématologie.
GIROD, Histologie et embryologie.
GRAS, Chimie biologique.

MALLEIN, Chimie analytique.
RIFFAT, Hygiène.
FAUCON, Biologie médicale et Pharmacodynamie.

FLANDROIS, Physiologie.
VIALIER-RAYNARD, Bactériologie.
ROLLET, Pharmacie galénique

Agrégés en exercice

BONAMOUR, Ophtalmologie.
COLIN, Médecine légale.
DE MOURGUES G., Chirurgie générale.
DEVIC, Médecine générale.
DUMONT M., Obstétrique.
DURAND, Urologie.
FRANCILLON, Chirurg. génér.

SAUBIER, Chirurgie générale.
SCHOTT, Neuro-Psychiatrie.
ALLEGRE, Neuro-chirurgie.
CHASSARD, Electro-Radiolog.
FAYSSÉ, Orthopédie.
GAILLARD, Oto-rhino-laryng.
GARDE, Médecine générale.
HUGONNIER, Ophtalmologie.

MARET, Chirurgie générale.
MORNEX, Médecine générale.
NORMAND, Médecine générale.
PERRIN A., Médecine générale.
DUMAS, Stomatologie.
GARMIER, Obstétrique.
NOEL G., Médecine générale.
SCHNEPP, Orthopédie.

Examineurs de la Thèse :

M. H. PIGEAUD, Président ;
MM. P. MAGNIN, M. TOMMASI et R. GARMIER, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A NATHALIE

A MES BEAUX-PARENTS

*Ce travail leur est dédié en témoignage
de ma profonde affection.*

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

Il nous a accordé la faveur insigne de nous garder dans son service pour l'enseignement du certificat d'études spéciales d'obstétrique.

Nous avons toujours été heureux d'approcher ce Maître dont l'humanisme et la compétente autorité rendent les leçons si attirantes.

En acceptant la présidence de cette thèse il nous fait un très grand honneur dont nous le remercions vivement.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre gratitude, notre dévouement et notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MAGNIN

ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

C'est trop rarement, à notre gré, que nous avons pu suivre son enseignement, la gentillesse souriante avec laquelle il est dispensé n'en est pas le moindre attrait.

Nous le prions d'accepter notre respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il veut bien nous témoigner, en nous faisant l'honneur de siéger parmi nos juges.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. TOMMASI

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ — BIOLOGISTE DES HOPITAUX

C'est sans compter qu'il nous a consacré un temps précieux pour nous permettre de conduire ce travail à son terme.

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un guide dont le savoir, la patience et l'amabilité nous ont conquis.

Nous tenons à lui témoigner ici notre admiration et à l'assurer de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. GARMIER

ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a réservé. Il a bien voulu s'intéresser à ce travail et le juger.

Nous l'assurons de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. LYONNET

Au cours de 3 semestres passés dans son service, il a su nous faire bénéficier, comme nul autre, de son immense expérience obstétricale.

Nous savons tout ce que nous lui devons et tout ce qu'il pourra encore nous apprendre dans un proche avenir.

Il est l'exemple que nous avons décidé de suivre en choisissant cette discipline. Nous lui resterons toujours profondément attaché.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. POUZET

Nous lui exprimons ici notre reconnaissance pour l'extrême bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et nous le prions d'accepter nos sentiments d'admiration et de respectueuse fidélité.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GONNET

A maintes reprises, il nous a accordé son aide, avec une sympathie et une égalité d'humeur que nous n'oublierons pas.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-M. BLANC

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a prodigué ses conseils avertis dans
l'élaboration de ce travail.*

*Il a été pour nous un aîné bienveillant et
c'est sous son amicale autorité, que nous
avons fait nos premiers pas dans « l'art
gynécologique ».*

*Qu'il soit assuré de notre gratitude et de
notre respectueuse sympathie.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur LYONNET (3 semestres)
Monsieur le Docteur POUZET (2 semestres)
Monsieur le Docteur BOUVIER
Monsieur le Docteur BERNAY
Monsieur le Docteur MICHEL
Monsieur le Docteur CHAPUY

ET A LEURS ASSISTANTS

Monsieur le Docteur GONNET
Monsieur le Docteur DESBROSSES
Monsieur le Docteur DALMAIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENE

*Grâce à lui nous avons connu les joies et
les inquiétudes de la responsabilité.*

*Qu'il veuille bien accepter ici notre
reconnaissance pour la confiance qu'il nous
a accordée.*

A MESSIEURS LES CHEFS DE CLINIQUE ET ASSISTANTS
DE LA CLINIQUE OBSTETRICALE

*Qui nous ont prodigué un enseignement
précieux.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

En témoignage de l'amitié qui nous lie.

A MES CAMARADES DU DIPLOME D'OBSTETRIQUE

A MESDAMES LES SCEURS, SAGES-FEMMES ET PUÉRICULTRICES
DES SERVICES DE MATERNITÉ DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE
ET DE L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH

A MES COUSINS LYONNAIS

*Ils m'ont accueilli comme un des leurs
pendant mes années d'études universitaires.*

*Qu'ils demeurent assurés de ma fidèle et
affectueuse amitié.*

INTRODUCTION

La présence de structures malpighiennes est un fait parfaitement connu au cours de nombreux carcinomes de la muqueuse utérine et il est hors de notre propos de rappeler ici sa grande fréquence dans ce domaine.

Par contre l'éventualité relativement rare de TRANSFORMATION MALPIGHIENNE NON TUMORALE DU REVÊTEMENT MUQUEUX DU CORPS UTÉRIN soulève d'intéressants problèmes. Comment la muqueuse corporéale peut-elle être le siège de formations épidermoïdes, alors que normalement elle est tapissée d'un épithélium cylindrique ?

Toute connaissance exigeant un cadre, on s'attachera à rechercher s'il n'existe pas de circonstances capables de favoriser cette curieuse transformation, quelle est sa pathogénie, quelle est sa signification.

On s'efforcera de préciser certaines considérations tenant au diagnostic, au pronostic et au traitement de ce processus histologique qui aboutit à la création de zones malpighiennes dans les glandes à revêtement cylindrique de l'utérus. Ces propos seront étayés sur l'exposé d'une observation personnelle où se trouve illustré ce processus de métaplasie malpighienne qui est ici notre sujet (« Acanthose » de RUGE et WEITH).

*

**

Il nous faut préciser deux points avant de clore ce préambule :

a) Il est absolument hors de notre propos de faire une étude détaillée d'un aussi vaste chapitre de la pathologie que celui de la métaplasie malpighienne dont différents épithéliums de l'organisme peuvent être le siège ; Nous NOUS BORNERONS A L'ÉTUDE DE CETTE TRANSFORMATION AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE CORPORÉALE DE L'UTÉRUS, éliminant core, de cette façon,

b) SON ÉQUIVALENT SUR LA MUQUEUSE ENDOCERVICALE, incontestablement plus fréquent. Ici, en effet, la lésion se

présente beaucoup plus communément, les biopsies du col étant en outre plus nombreuses. A cette occasion, signalons, seulement en passant, un point qui intéresse très particulièrement l'accoucheur : celui de la juxtaposition d'une métaplasie malpighienne des glandes endocervicales et de monstruosité cellulaires situées au niveau de l'exocol, particulièrement fréquentes au cours de la grossesse. On sait que, dans ces conditions, le diagnostic est singulièrement difficile avec un épithélioma in situ : la question se pose fréquemment, puisque sur 400 biopsies du col de femmes enceintes, VERRIER trouve 60 *métaplasies pavimenteuses endocervicales* de ZONDECK, et 56 fois une *hyperacanthose* au niveau de l'épithélium exocervical, *toutes de caractère bénin d'ailleurs*.

*
**

Dans un premier chapitre seront ainsi étudiées la structure normale de l'endomètre d'une part, celle de sa métaplasie malpighienne simple d'autre part, avec les problèmes diagnostiques qu'elle peut poser.

Un second chapitre intégrera cette métaplasie endométriale dans le cadre général du processus de métaplasie, en précisera les mécanismes histogénétiques (rappelant les notions embryologiques essentielles concernant la muqueuse corporeale), et en relatera enfin les circonstances favorisantes.

Notre troisième chapitre sera consacré au problème général des rapports de cette métaplasie avec le cancer et les métaplasies cancéreuses.

Suivra, dans un quatrième chapitre, l'exposé chronologique détaillé de notre observation anatomo-clinique.

Enfin, notre cinquième chapitre sera consacré aux commentaires anatomo-cliniques que nous a suggérés cette observation si particulière.

CHAPITRE PREMIER

Avant d'aborder les considérations de définition, de pathogénie et d'étiologie, il nous faut faire :

— Un rappel de la structure normale de l'endomètre et de son cycle évolutif.

— Une description de l'aspect histologique de la métaplasie malpighienne.

— Une brève évocation du problème diagnostique qu'elle peut poser.

A) Rappel de la structure normale de l'endomètre et de son cycle évolutif

(D'après DUBREUIL et BAUDRIMONT)

1° AVANT LA PUBERTÉ la muqueuse est mince et au repos permanent ; le chorion, surtout cellulaire, est presque dépourvu de fibres conjonctives et manque totalement de fibres élastiques ; l'épithélium unistratifié est fait de cellules prismatiques. Quelques dépressions cryptiques marquent seules l'ébauche des glandes.

2° DURANT LA VIE GÉNITALE, la muqueuse utérine est soumise à des variations incessantes portant sur ses divers constituants. Ceux-ci, envisagés d'abord en dehors de ces mutations, affectent les dispositions et structures schématiques suivantes :

— L'épithélium de surface est cubique ou prismatique bas, avec des cellules ciliées ou non ciliées, et des cellules « intercalaires » (sénescents ou en voie d'expulsion).

— Le chorion est constitué par des cellules conjonctives fusiformes et arrondies de type embryonnaire avec de très fines fibres conjonctives qui courent entre elles. On

trouve, çà et là, des vaisseaux artériels et veineux et des nodules lymphoïdes.

— Les glandes sont du type tubuleux, faiblement ramifiées, à épithélium cubique ou prismatique ; elles sont parallèles dans les zones superficielles (*zone fonctionnelle*), enchevêtrées les unes avec les autres dans la zone profonde (*zone résiduelle*).

A partir de la puberté, la muqueuse subit des modifications très accentuées bien classées et décrites par ASCHEIM et par SCHRÖDER (1928) ; elles sont en rapport avec les cycles ovarien, hormonal et menstruel. L'ensemble des phases constitue *le cycle endométrial*.

La concordance avec le cycle menstruel et ovarien s'établit ainsi qu'il suit pour un cycle régulier de 28 jours :

- 1° Desquamation : 1^{er} et 2^e jour des règles ;
- 2° Réparation : 3^e et 4^e jour ;
- 3° Prolifération : 5^e au 14^e jour (phase folliculini-que pure, ovule en maturation) ;
- 4° Sécrétion : 15^e au 28^e jour (phase œstroprogesta-tive sous la dépendance du corps progestatif).

Toutes les modifications structurales de la muqueuse utérine ont comme but sa préparation à la nidation possible d'un œuf fécondé ; pour comprendre la construction et la destruction de ces édifications temporaires, nous étudierons les phases dans l'ordre suivant : réparation, prolifération, sécrétion et desquamation.

— *L'endomètre à la phase de réparation* (3^e, 4^e jour du cycle) :

La muqueuse vient de perdre ses 3/4 superficiels (zone fonctionnelle), elle est mince. L'épithélium est cubique, bas, à cellules irrégulières. Il ne persiste que la zone profonde ou zone résiduelle de la muqueuse avec un chorion cytogène dense, des glandes ramifiées et contournées, serrées les unes contre les autres. Cette zone résiduelle va servir de substratum à la reconstitution progressive de la zone fonctionnelle de l'endomètre.

— *L'endomètre à la phase de prolifération* (5^e au 14^e jour du cycle) :

La muqueuse utérine quadruple progressivement d'épaisseur. L'épithélium devient cubique, régulier, puis prismatique avec de nombreuses cellules ciliées. Le chorion est toujours dense. Les glandes de la zone fonctionnelle

deviennent légèrement flexueuses avec un épithélium formé d'une couche prismatique sombre et serrée, avec de nombreuses cinèses. En outre, les noyaux sont ovoïdes, perpendiculaires à la basale, irrégulièrement disposés en hauteur ; il n'y a aucune vacuole sécrétoire et le chorion cytogène est dense.

— *L'endomètre à la phase de sécrétion* (15^e au 28^e jour du cycle) :

La muqueuse s'épaissit peu, l'épithélium de surface évolue comme celui des glandes. Le chorion demeure presque inchangé dans la zone résiduelle ; mais dans les 4/5 superficiels de l'endomètre il apparaît une exsudation sérofibrineuse interstitielle, d'abondance variable, parfois coagulable en nappe. Les glandes deviennent franchement spiralées, ramifiées et dentelées, leur lumière s'est élargie. L'épithélium glandulaire est formé de cellules prismatiques hautes à pôles apicaux flous.

Des vacuoles, positives au carmin de BEST, apparaissent dans la zone infra-nucléaire puis supra-nucléaire des cellules, pour s'évacuer ensuite dans la lumière. En même temps, les noyaux deviennent arrondis, plus régulièrement disposés en hauteur, et les mitoses disparaissent des glandes et du chorion. Ce dernier présente souvent, en surface et autour des vaisseaux, une pseudodécidualisation de fin de cycle. Ces modifications vasculaires proprement dites ne nous retiendront pas ici, n'étant pas en rapport direct avec notre propos.

Cette phase sécrétoire correspond à la phase de « dentelle » utérine découverte chez la lapine par BOUIN et ANCEL (1909).

— *L'endomètre à la phase de desquamation* (1^{er}, 2^e jour du cycle) :

Toute la partie superficielle, dite zone fonctionnelle de la muqueuse, subit une destruction brutale. Sous l'effet de l'œdème et des hémorragies, elle se désagrège en petits fragments, qui sont entraînés dans le vagin avec le sang et les liquides transsudés dans la cavité utérine ; le tout s'évacue au dehors, constituant le *flux menstruel*. Seule persiste la partie profonde à chorion dense de la zone résiduelle.

3^o APRÈS LA MÉNOPAUSE l'endomètre s'atrophie, les glandes prennent le type microkystique, leur nombre diminue et l'épaisseur de la muqueuse se réduit de plus en plus.

B) *Aspect histologique de la métaplasie malpighienne de l'endomètre*

Que cette curieuse image histologique siège *sur le revêtement de surface de l'endomètre* ou *sur les tubes glandulaires*, elle présente à l'observateur un aspect très voisin :

Cet aspect est celui d'une plage ou d'un nodule, intéressant une partie de la circonférence du tube, parfois sa totalité : à ce niveau les cellules cylindriques basophiles de la glande font place brusquement à plusieurs assises de cellules, lesquelles adoptent volontiers une *disposition pavimenteuse concentrique* et forment un « nodule » qui bombe dans la lumière glandulaire (fig. 1).

Selon que la *différenciation* du tissu métaplasique est plus ou moins poussée, on retrouvera, tout, ou partie des caractères morphologiques d'un tissu malpighien authentique. On recherchera ainsi à mettre en évidence, l'un ou l'autre, ou plusieurs des éléments suivants :

— Présence d'une assise de cellules basales, au-dessus de laquelle les autres couches cellulaires ont une orientation différente de l'axe de ces cellules.

— Filaments d'HERXHEIMER, que l'on peut mettre en évidence par la méthode d'imprégnation de DEL RIO HORTEGA.

— Présence de ponts d'union intercellulaires, visibles sur les colorations ordinaires par l'hématéine-éosine, mais encore plus nets par la technique de MALLORY à l'hématoxyline phosphotungstique. Le microscope à contraste de phases peut être d'une grande utilité pour cette étude.

— Présence de grains de kératohyaline.

— Kératinisation en surface avec ortho ou parakératose.

— Apparition d'une jonction épithélio-conjonctive festonnée à la manière des papilles dermo-épidermiques.

Ainsi cette identification sera en général facile. Dans certains cas, les éléments en sont au complet : c'est un aspect très proche de celui de l'épiderme. Ailleurs il faut se contenter de la présence de certains d'entre eux seule-

ment. Il semble que, afin de pouvoir faire la distinction entre métaplasie malpighienne et pluristratification cellulaire, il faille exiger au moins la présence de filaments d'HERXHEIMER.

C) *Problème du diagnostic*

Semblable image pose évidemment très souvent un grave problème diagnostique avec les carcinomes glandulaires métaplasiques et « adéno-acanthose » bien différenciés de l'endomètre (nous avons pu nous poser nous-mêmes ces problèmes à plusieurs reprises sur nos biopsies successives). Nous nous proposons de revenir plus loin sur cette importante question et de la détailler lors de l'étude des relations entre acanthose et carcinomes endométriaux. Disons simplement ici que, dans la métaplasie simple, les plages et nodules métaplasiques demeurent strictement intraglandulaires ou superficiels, ne comportent aucune anomalie cytologique ou nucléaire ; que surtout, la composante glandulaire cylindrique non métaplasique de cet endomètre est régulière, ne comportant aucune des anomalies cytologiques ou architecturales propres aux adénocarcinomes, et que les tubes glandulaires (métaplasés ou non) restent séparés par un chorion cytogène normal. Néanmoins, l'on sait que le diagnostic de certains adénocarcinomes où adénoacanthomes particulièrement orthoplasiques est très difficile, et nous y reviendrons plus loin.

**

Après ces données descriptives il nous faut maintenant fournir un cadre plus général à cette métaplasie, en la définissant et en la séparant d'autres phénomènes avec lesquels elle a pu être confondue.

CHAPITRE DEUXIÈME

I) La métaplasie — Généralités

La métaplasie est un phénomène tissulaire défini comme étant la transformation acquise et évolutive des cellules et des substances fondamentales d'un tissu déterminé de l'organisme en un autre tissu, de structure, de nature et de fonctions différentes (d'après GUICHARD).

Une telle définition permet de séparer la métaplasie d'un autre phénomène avec lequel elle a pu être confondue : LA MÉTAMORPHOSE, ces deux processus étant générateurs chacun d'hétéroplasie, c'est-à-dire d'hétérotopie tissulaire.

La métamorphose consiste en une adaptation passive, une « accommodation » cellulaire à des conditions anormales, mécaniques notamment, tel l'aplatissement endothéliforme du revêtement épithélial de kystes distendus.

Une autre mutation possible : le métamorphisme qui n'intéresse que les substances fondamentales et épargne les cellules.

Une telle place n'a pas été attribuée d'emblée à la métaplasie : après la création du terme par VIRCHOW, les frontières du processus furent étendues de façon démesurée et l'on parlait couramment de transformation épithéliale du conjonctif et inversement. Puis vint le choc en retour, avec la notion de spécificité organique, cellulaire (avec BARD) et embryologique (avec REMAK), et la théorie de l'indépendance et de l'irréductibilité des feuilletts ; par conséquent la place de la dysembryoplasie devint alors prépondérante.

Si l'on admet la définition de la métaplasie de LUBARSH et SCHRIDDE comme étant « une régénération à partir de la cellule basale qui aboutit à la transformation ou au remplacement de cellules ou d'un tissu spécifique, en un autre tissu bien différencié de même nature », épithélial en l'occurrence, on est conduit à distinguer avec ces deux

auteurs, deux types principaux de métaplasie : l'une directe, l'autre indirecte.

« LA MÉTAPLASIE DIRECTE » n'affecte que la maturation d'un épithélium déjà malpighien ; il n'est donc pas nécessaire de faire intervenir ici un changement d'orientation dans la différenciation cellulaire. Cette métaplasie directe peut être « PROGRESSIVE » ou « RÉGRESSIVE ».

La première ou « PROSOPLASIE » de SCHRIDDE ou encore « NORMOPLASIE » est en quelque sorte une *supradifférenciation* en matière de métaplasie malpighienne ; c'est la maturation cornée (leucoplasie) d'un épithélium non kératinisé dans les conditions normales.

Dans la seconde variété, ou métaplasie directe « RÉGRESSIVE », *il y a apparition d'autres caractères morphologiques restés jusque là latents*. C'est notamment la réapparition, aux dépens des annexes de la peau, de l'épithélium malpighien dont ces glandes sont dérivées. Ainsi le kyste sébacé serait une différenciation malpighienne des glandes sébacées.

La « MÉTAPLASIE INDIRECTE » se rapporte, au contraire, à *un changement d'orientation de la différenciation*. « Processus en deux temps... avec retour en arrière au stade de la jeunesse, de la fertilité... puis nouveau pas en avant dans un sens différent du point de départ ». A. GUICHARD (1947). Il faut donc admettre ici *l'intervention de cellules indifférenciées basales*. Au sens strict du mot c'est *la seule véritable métaplasie*, car « la transformation de cellules déjà fixées est exceptionnelle... le tactisme qui provoque la métaplasie doit atteindre des cellules sans différenciation... ». P. MASSON.

*

**

La métaplasie épidermoïde de l'endomètre a tout d'abord été décrite par ROBIN en 1852, puis par RUGE et WEITH qui l'appelèrent *acanthose*. ZELLER l'appelle *psoriasis utéri* en 1885 et RIES la dénomme *ichtyose* en 1896.

Cette transformation d'un épithélium en un autre appelle une distinction préalable. Il existe en effet, à côté d'un processus autonome relativement complexe en lui-même, des cas plus facilement compréhensibles où *cette altération se produit par envahissement*. Pour expliquer cette modalité, on a évoqué soit un *envahissement par glissement* de l'épithélium pavimenteux exocervical, qui peut par continuité gagner de proche en proche la cavité utérine, soit un *envahissement par greffe*. Il existe en effet au

niveau de l'endocol une zone où les variations morphologiques normales sont assez grandes, cette région étant sujette à des variations anatomiques et histologiques sous l'influence de certaines inflammations ou processus hormonaux, voire embryologiques. Ainsi, à l'inverse de ce qui se produit dans l'ectropion ou dans l'érosion physiologique congénitale, il arrive que l'épithélium pavimenteux gagne le canal cervical.

En dehors de ces cas d'envahissement, d'interprétation généralement facile, il reste à étudier comment se produit la métaplasie proprement dite.

II) Mécanisme de la métaplasie malpighienne de l'endomètre

Ce mécanisme a donné lieu à maintes discussions ; il est compréhensible que la pathologie tumorale, où le processus (nous l'avons rappelé) est si fréquent, ait fourni un terrain de choix à son étude. Bien que la pathologie tumorale ne soit pas directement notre propos ici, nous devons rappeler, au passage, ces différents travaux. Plusieurs théories s'affrontent dans ce domaine :

THÉORIE DE LA MÉTAPLASIE DIRECTE DES CELLULES ADULTES

— GEBHARD et WINTER considèrent les tumeurs cylindriques et épidermoïdes comme des néoplasies « tirant leur origine d'une cellule matricielle différente ».

— HIRCHMANN attribue à chaque cellule de l'épithélium utérin la capacité de provoquer, soit un cancer à cellules malpighiennes, soit un cancer à cellules cylindriques, ceci en raison de l'origine embryonnaire commune des deux sortes de cellules. En somme il admet « une double potentialité » métaplasique des cellules cylindriques de la muqueuse utérine. À propos d'un cas personnel, Novak a constaté toutes les formes intermédiaires du passage direct entre la lignée cylindrique et la lignée pavimenteuse.

Mais beaucoup d'histologistes nient l'existence d'une métaplasie directe d'un épithélium cylindrique en épithé-

lium pavimenteux et l'on reconnaît généralement l'existence d'une métaplasie indirecte.

THÉORIE DE L'HÉTÉROPLASIE DE R. MEYER

Ceci implique que des cellules jeunes qui proviennent de la division des cellules de l'épithélium, possèdent encore la propriété de se développer, ou en cellules cylindriques, ou en cellules pavimenteuses, mais, pour R. MEYER par exemple, un épithélium cylindrique accompli ne produit jamais un épithélium malpighien et inversement. Aussi préfère-t-il le terme d'*hétéroplasie* ou de *différenciation hétérologue* à partir de cellules de réserve indifférenciées, présumées se trouver entre l'épithélium glandulaire et le chorion de l'endomètre. Ceci est également le point de vue d'ASCHEIM et de KROMPECHER.

L'existence d'un type unique de cellules basales, susceptibles de ce double devenir, ou bien de types différents, donnant soit des cellules pavimenteuses, soit des cellules cylindriques est un fait très discutable. WILLIS (1948) utilise un argument d'improbabilité pour rejeter l'hypothèse histogénétique des « restes embryonnaires » : « la supposition que des restes indifférenciés de tissu, de développement hétérotopique, puissent demeurer dans un endomètre tout au long de la vie reproductive d'une femme..., est absurde ».

Cependant, il est généralement admis que ces cellules possèdent un pouvoir de différenciation et se développent dans certaines conditions en cellules pavimenteuses (irritation, inflammation...). En somme, « la métaplasie est une déviation de la différenciation », MASSON.

THÉORIE DE LA MÉTAPLASIE PAR RAPPEL EMBRYONNAIRE

La compréhension de cette théorie nous sera fournie par l'embryologie et un rappel schématique de l'organogénèse de l'endomètre.

HISTOGÉNÈSE DE L'ENDOMÈTRE (d'après J.-F. MARTIN).

Les ébauches mésoblastiques de l'embryon évoluent sous deux formes :

l'une, LE MÉSOBLASTE, autrefois appelé mésoderme, où les éléments sont groupés en amas organoïdes, d'aspect plus

ou moins épithélial, formera les tissus musculaires striés, le mésonéphros, les ébauches de la glande génitale, etc...

L'autre, classiquement appelé MÉSENCHYME, conserve une structure plus lâche où les éléments ont tendance à s'isoler et se mobiliser plus ou moins, et formera les divers tissus conjonctifs, cartilagineux, osseux, musculaires lisses, endothéliaux et réticulaires, sanguins, etc...

Il n'y a d'ailleurs pas de différence fondamentale entre mésenchyme et mésoblaste, des éléments de destinée semblable pouvant primitivement revêtir l'une ou l'autre forme et cette distinction s'efface dans les ouvrages d'embryologie actuels.

Cependant ce double aspect du mésoblaste va se retrouver dans les canaux de MULLER dont dérive le canal utérovaginal. En effet, ces canaux de MULLER prennent naissance par une évagination du feuillet somato-pleural de revêtement du coelome interne, qui évolue sous le mode organoïde. Ils forment d'avant en arrière deux cordons cellulaires mésoblastiques, séparés des canaux de WOLFF par du mésenchyme et qui, se canalisant, viennent s'aboucher à la face dorsale du sinus uro-génital. S'accolant et se soudant dans leur partie distale, les deux canaux de MULLER verront se résorber leurs cloisons mitoyennes pour former l'utérus. L'endomètre de celui-ci est donc d'origine mésodermique, les tuniques conjonctives et la musculature utérine provenant d'une condensation du mésenchyme environnant. Cette origine mésodermique étant actuellement admise par tous, les phrases par lesquelles EVANS (1956) ouvre le premier chapitre de son traité, nous semblent particulièrement adéquates à notre sujet : « *le mésenchyme est une substance rigoureusement plastique* qui, chez l'embryon, donne naissance à une variété de tissus, contenant le tissu fibreux, le cartilage, l'os, le muscle et la graisse, aussi bien que les tissus hématopoïétiques. *Après la naissance, ces tissus conservent à des degrés variés le pouvoir de régénération et la propriété de mutabilité...* », EVANS illustre cette proposition d'un schéma suggestif où nous retrouvons, différenciés à partir de la cellule mésenchymateuse, tous les éléments tissulaires constitutifs des tumeurs mixtes utérines.

Si l'on évoque avec LAUMONIER et ROSSER (1955) *l'étonnante plasticité de la muqueuse utérine, son prodigieux pouvoir de reviviscence après chaque caducité menstruelle*, comment s'étonner qu'on puisse retrouver pléomorphisme et mutabilité dans cet endomètre ? On comprend ainsi qu'en sélectionnant quelques-unes des aptitudes évolutives des

cellules mésenchymateuses primitives, la muqueuse utérine arrivera à présenter une structure paradoxale, en l'occurrence malpighienne, et l'on comprend aussi que devant ces tissus semblant sans rapport avec l'endomètre normal « des histologistes considèrent ces structures comme dysembryoplasiques et se contentent de cette hypothèse », MASSON (1956).

Ces théories intéressantes, et même conciliables, laissent cependant dans l'obscurité le mécanisme intime de cette métaplasie malpighienne, et l'on est peut-être en droit *d'invoquer une perturbation des substances organisatrices* dont SPEEMANN a montré la réalité chez l'embryon, mais dont l'existence reste encore hypothétique chez l'adulte.

On sait que ces substances agissent sur le métabolisme de la cellule et en dirigent la différenciation. Ainsi comme le disait RICKER : « ce sont les métabolismes et non les origines des cellules qui précisent leur morphologie ». Ainsi la métaplasie malpighienne ébranle fortement la notion de spécificité cellulaire et R. MEYER pouvait dire : « la différenciation d'une cellule est fonction de sa situation ». On peut admettre, en définitive, qu'elle n'est qu'un « changement de structure survenant sous l'empire de modifications fonctionnelles », DELARUE.

Pareilles conceptions rendent parfaitement compte de la plasticité extrême de l'endomètre et des différentes flexions morphologiques qu'il peut subir, dont « les mülleroblastomes » de M^{me} GAUTHIER-VILLARS (repris par MARTIN, CABANNE et FOURNIE) sont un bel exemple.

Elles ne rendent pourtant pas entièrement compte de façon satisfaisante de la métaplasie malpighienne proprement dite, tout au moins si l'on s'attache avec rigueur au dogme de la spécificité étroite des feuilletts embryonnaires et si l'on admet l'origine mésoblastique de l'endomètre.

De propos délibéré, nous ne désirons pas entrer dans le détail de cette discussion capitale entre embryologistes, histologistes et pathologistes : nous nous bornerons simplement à rappeler que pareille métaplasie malpighienne peut parfaitement être observée dans d'autres revêtements non ectoblastiques (plèvre par exemple) ; rappelons également sa survenue possible, et mieux concevable, au niveau de certains revêtements entoblastiques et de leurs tumeurs (épithéliomas épidermoïdes du tractus digestif par exemple) : il semble (et c'est à cela que nous nous bornerons) que la métaplasie malpighienne de l'endomètre puisse entrer dans ce cadre général.

III) Les causes favorisantes

A. — LES FACTEURS LOCAUX

Ils sont multiples :

1° *Le traumatisme* : qu'il soit dû à des facteurs chimiques, comme le rapporte ZELLER (applications intra-utérines de produits iodés, bichlorure de mercure, acide carbonique), ou à des facteurs mécaniques, comme le décrit RIES dans un cas d'inversion utérine, n'a évidemment qu'un intérêt historique. Il est beaucoup plus intéressant de mentionner l'observation de métaplasies dans les circonstances suivantes :

2° *Lors de la régénération* de l'endomètre après curetage (HENGGE) par exemple.

3° *L'irradiation* de l'utérus pour affections bénignes comme la curithérapie pour fibromes en est encore une cause relatée.

4° Dans ce que NOVAK appelle *l'endométrite sénile* ou *involution sénile*, la métaplasie peut recouvrir toute la cavité (« ichtyose utérine »).

5° *Un processus inflammatoire* est en cause : endométrite gonococcique, tuberculeuse, ou métrites sans spécificité bactérienne.

6° *Les lésions hyperplasiques et tumorales*, enfin, sont une des principales circonstances d'observation de la métaplasie malpighienne de l'endomètre ; elle peut se rencontrer au sein de lésions bénignes ou malignes : hyperplasie glandulo-kystique, polypes muqueux, adénome vrai bénin de la basale, myome sous-muqueux et surtout adénocarcinome (« adéno-acanthome »). Ces coexistences peuvent évidemment poser des problèmes diagnostiques épineux entre bénignité ou malignité dont nous reparlerons par la suite.

B. — LES FACTEURS GÉNÉRAUX

Outre les facteurs locaux que nous venons d'énumérer, il existe des facteurs généraux qui peuvent intervenir dans la genèse de la métaplasie malpighienne en général. Parmi ces derniers, on fait jouer un rôle particulièrement important aux CARENCES VITAMINIQUES et AUX HORMONES.

1° PARMi LES CARENCES VITAMINIQUES, celle qui porte sur LE FACTEUR A est certainement de beaucoup la plus intéressante.

On connaît le rôle de la vitamine A dans la maturation épidermique : c'est un facteur antikératinisant. Il est intéressant de rappeler que, comme l'ont montré STUDER et FREY, l'hypervitaminose A donne une régression d'un épithélium malpighien en un épithélium cilié muco-sécrétant. A l'opposé on sait que l'avitaminose A est tenue pour responsable d'un certain nombre d'hyperkératoses. Des travaux expérimentaux ont été faits par WOLBACH et HOWE sur des rats carencés en vitamine A, chez lesquels ils ont réussi à obtenir des métaplasies malpighiennes, en particulier au niveau du tractus génital.

Bien que la réalité de la notion d'avitaminose A ne puisse être mise en doute, nous n'en exagérerons pas l'importance, comme MAC GULLOUGH qui pense que toute métaplasie malpighienne serait l'extériorisation d'une avitaminose A latente.

2° LES CAUSES HORMONALES.

Les différentes muqueuses du tractus génital femelle ont la faculté de réagir à l'hormone folliculaire par une épidermisation. Il existe un parallélisme constant entre les réactions vaginales et endométriales, ces dernières étant d'intensité habituellement supérieure avec dans certains cas, *des métroses de réceptivité* (MORICARD), *dans le sens de l'hypersensibilité aux œstrogènes*.

L'étude de l'action expérimentale des substances œstrogéniques, physiologiques ou synthétiques, chez les animaux de laboratoire, fait observer, dans de nombreux cas, une métaplasie pavimenteuse.

Chez les rongeurs, l'étude de l'action de l'œstradiol à fortes doses, ou administré de façon continue pendant un temps prolongé permet de faire ressortir les faits suivants :

— NELSON en 1939 et BOURG en 1947 obtiennent une hyperplasie glandulokystique de la muqueuse et une épidermisation du revêtement glandulaire.

— ZONDECK a employé l'hormone folliculaire à fortes doses et longtemps poursuivie chez des rates. A côté des images d'hyperplasie et de zones plus ou moins infiltrées de leucocytes, il voit apparaître une métaplasie totale de la muqueuse utérine avec un épithélium pavimenteux kératinisé, l'utérus ayant l'apparence d'un « vagin en œstrus ». Comme dans ce dernier, les lamelles kératinisées tombent dans la lumière, la cavité utérine pouvant en être remplie. Il souligne en outre qu'en dépit des doses énormes employées, il n'a jamais pu obtenir d'images qui puissent être interprétées comme tumeur maligne.

L'expérimentation chez les primates et chez la femme a aussi mis en évidence le rôle de l'hyperœstrogénie dans certaines métaplasies de l'endomètre d'abord décrites par HUNZIKER.

— BOURG et VAN DENDRIESSCHE (1944) ont étudié les produits de curetages successifs chez des femmes en période d'hémorragie ou de récidives d'hémorragie, implantées de 100 mg d'œstradiol. Toutes ces muqueuses se ressemblent : elles sont très riches en formations glandulaires qui peuvent devenir fortement kystiques. Les autres glandes sont de calibre normal ou légèrement dilatées ; on observe de nombreuses mitoses et la pluristratification de l'épithélium. Il peut exister une métaplasie pavimenteuse importante, presque inquiétante, du moins par ses caractères histologiques, mais celle-ci ne se retrouve pas nécessairement au cours d'un prélèvement ultérieur.

— NOVAK et KORENCHEVSKY pensent aussi que ces métaplasies sont l'effet d'une hyperfolliculinie et LAMBERT, dans un cas de métaplasie malpighienne massive de tout l'endomètre, a pu confirmer l'opinion de ces auteurs par des dosages biologiques et la régression de ses aspects grâce au traitement hormonal.

A propos des métaplasies malpighiennes observées dans le canal endocervical, on peut discuter le rôle respectif de l'inflammation et de l'hyperœstrogénie. Or, la fréquence des métaplasies malpighiennes canaliculaires au cours de la grossesse, sur lesquelles a particulièrement insisté NOVAK, constitue un élément supplémentaire, s'il en était besoin, en faveur de l'origine hormonale de certaines de ces métaplasies.

A côté de ces cas expérimentaux ou cliniques, toutes les causes d'hyperfolliculinie peuvent être à l'origine d'une métaplasie, que ce soit par excès de production dans les tumeurs sécrétantes de l'ovaire, ou par stimulation gona-

dotrope excessive, par altération du métabolisme œstrogénique...

Une origine hypothétique, mais non négligeable, reste encore à envisager : c'est la déficience des hormones antagonistes des œstrogènes : progestérone et androgènes. Ce n'est peut-être pas la moins importante.

Il y a donc, on vient de le voir, intervention de plusieurs sortes de facteurs dans la genèse de la métaplasie malpighienne : les uns locaux (irritatifs, inflammatoires, lésionnels) ; les autres généraux (hyperœstrogénie, avitaminose A). Ces divers agents peuvent même s'associer entre eux : c'est ainsi qu'une irritation locale peut servir à favoriser la survenue en ce point d'une métaplasie génitale chez la souris soumise à une thérapeutique œstrogénique.

**

Quelle que soit l'étiologie invoquée, le problème le plus important qui se pose est de savoir si l'on se trouve en présence d'une lésion bénigne et qui évoluera comme telle ou, au contraire, d'une lésion à potentiel malin avec toutes les conséquences que cela implique.

En somme, quels sont les rapports entre métaplasie malpighienne de l'endomètre et cancer ?

CHAPITRE TROISIÈME

Rapports entre métaplasie et cancer

1) Théorie de l'interdépendance

L'étude de la nature de la métaplasie malpighienne est basée, nous l'avons vu, sur des arguments divers : inflammatoire, toxique, irritatif, hormonal, vitaminique. Les premiers en date, c'est-à-dire les éléments inflammatoires, ont été à la base d'une conception « classique » de la métaplasie malpighienne. CELLE-CI A ÉTÉ EN EFFET LONGTEMPS CONSIDÉRÉE COMME AYANT LA VALEUR D'UN ETAT PRENEOPLASIQUE.

Pour les tenants de cette théorie, la métaplasie malpighienne était identifiée à une régénération dysplasique et, fait essentiel, cette régénération atypique « dépassant » son but aboutirait à l'épithélioma métaplasique. Ainsi pour WILLIS la suspicion est telle qu'il affirme « *la métaplasie de l'endomètre devrait toujours être considérée comme cancéreuse* » (Pathology of tumor. Ed. 1949). Opinion plus nuancée en 1953 où il précise « bien que la métaplasie pavimenteuse dans les produits de curetage de l'endomètre ne soit pas toujours cancéreuse, *elle devrait éveiller le doute* ». Cet avis est partagé par ENGELHORN, SITZENFREY et POLANO.

Donc, selon l'opinion classique, toute métaplasie malpighienne nécessite une étroite surveillance, sinon même une sanction thérapeutique adaptée à la possibilité de sa transformation néoplasique.

Ainsi la prévention des inflammations chroniques qui la déterminent est la meilleure arme contre le cancer si l'on admet le schéma : « *inflammation donne métaplasie donne cancer* ».

2) *Théorie de l'indépendance*

Une notion s'est substituée à la précédente, notion selon laquelle il existe une CERTAINE INDÉPENDANCE entre métaplasie et cancer. Peut-être tous deux sont-ils d'ailleurs conséquence d'une même cause qui pourrait être l'inflammation ou l'hyperœstrogénie, comme le pensent certains auteurs, notamment NOVAK et WELLER. On pourrait alors conclure qu'il existe au moins certains cas dans lesquels la métaplasie malpighienne n'a pas de valeur prénéoplasique :

- Utérus sénile où la muqueuse devient blanchâtre, nacrée.
- Adénome vrai, bénin.
- Polype.
- Hyperplasie glandulo - kystique particulièrement étudiée par RUTLEDGE et NOVAK.

3) *Métaplasie intra-cancéreuse et cancers métaplasiques*

La survenue d'éléments malpighiens au cours des carcinomes primitifs de l'endomètre peut s'observer dans diverses conditions.

a) L'ÉPITHÉLIOMA PAVIMENTEUX MÉTAPLASIQUE DE L'ENDOMÈTRE.

L'évolution malpighienne (plus ou moins ébauchée dans d'autres formes) atteint son maximum dans ces épithéliomas pavimenteux appelés par les auteurs anglo-saxons « Squamous Cell Carcinoma » ou « epidermoidal carcinoma of endometrium ». Ce sont des cancers du corps absolument authentiques, où le microscope met en évidence un épithélioma épidermoïde banal présentant de grandes analogies avec les cancers pavimenteux du col. Il ne s'agit pas ici d'un épithélioma glandulaire typique ou atypique,

pourvu de plages de métaplasie épidermoïde ; mais d'un *épithélioma analogue à ceux qui se développent aux dépens des muqueuses malpighiennes* plus ou moins kératinisées, avec parfois formation de globes cornés. Ces épithéliomas pavimenteux requièrent donc, pour être considérés comme tels, que leur structure soit uniquement et exclusivement de type malpighien.

b) L'ADÉNOCARCINOME ENDOMÉTRIAL AVEC MÉTAPLASIE MALPIGHIENNE PARTIELLE ET L'ADÉNO-ACANTHOME.

Ces tumeurs unissent la structure générale d'un adénocarcinome avec des éléments pavimenteux malpighiens, soit disposés en nids irréguliers, soit tapissant les néoformations glandulaires dans la lumière desquelles ils ont l'habitude de se trouver « comme l'amas capillaire d'un glomérule » (selon l'expression de MEYER).

La fréquence de cette métaplasie dans les épithéliomas du corps utérin est diversement appréciée : 20 % pour ANDERSON, 15 à 20 % pour WILLIS, 15 % pour MILLER, 3 % pour HEALY et CUTLER, 2,1 % pour FELDWIN.

Cette métaplasie pose des problèmes diagnostiques parfois ardu :

L'élément métaplasique est, la plupart du temps, de caractère bénin (BENOIT et DELECOUR estiment que celui-ci est toujours bénin) : il n'y a pas effondrement de la basale, les cellules sont presque partout d'égale grosseur, serrées les unes contre les autres ou séparées seulement par des espaces minimes ; on ne trouve pas de réelles altérations nucléaires, les noyaux sont ronds ou ovalaires, sans atypie ; les cellules atypiques ou monstrueuses manquent et les mitoses sont rares. *Le pronostic, selon NOVAK, dépend ainsi entièrement de la composante glandulaire ; si celle-ci est saine, il s'agit d'un processus bénin d'acanthose associée ; par contre, si l'élément adénomateux est malin, la lésion est définie comme un adéno-acanthome.*

Mais l'application de ce terme a été beaucoup discutée : pour quelques auteurs, la simple présence de petits foyers épidermoïdes permettrait de conférer une autonomie véritable à cette variété cancéreuse, ce qui est, sans nul doute, exagéré. DEFILIPPO et MIÈRES, en accord avec MEIGS, jugent cette généralisation erronée ; pour eux, beaucoup de petits foyers métaplasiques passent en effet inaperçus dans les examens de routine, par suite d'un nombre insuffisant de coupes.

EWING et NOVAK, DEFILIPPO et MIÈRES soutiennent que, pour être considérée comme adéno-acanthome, une néopla-

sie doit être constituée *par des composantes glandulaires et malpighiennes quantitativement équilibrées*, sinon à prédominance pavimenteuse, et de *structure maligne indubitable*.

Il est extrêmement difficile de dire si cette dualité structurale correspond à une double genèse formative, ou à une métaplasie des cellules cancéreuses, ou au fait que l'épithélium néoplasique se comporterait comme un épithélium normal vis-à-vis des effets de la transformation métaplasique. A l'appui de ce dernier concept, on peut se dire que la situation préférentiellement superficielle de la métaplasie fait penser à une apparition postérieure à celle du cancer (métaplasie intracancéreuse).

En ce qui concerne L'ÉVOLUTION et LE PRONOSTIC DE CES TUMEURS, les avis sont aussi très partagés.

— NOVAK père pense que cette métaplasie s'observerait dans les épithéliomas glandulaires de faible malignité.

— NOVAK fils, en 1957, pense lui aussi que la métaplasie malpighienne bien différenciée améliore le pronostic. HERBUT, dans son livre « Gynecological and obstetrical pathology », signale cependant un cas personnel où les formations malpighiennes et glandulaires existaient à la fois dans la tumeur primitive et les foyers métastatiques.

— De même ANDERSON écrit dans « Pathology », que les éléments malpighiens font partie intégrante de la tumeur, et existent dans les métastases.

— Enfin HEIGS attache à l'adéno-acanthome une malignité intermédiaire entre la malignité de l'épithélioma du col et celle du cancer du corps, l'envahissement et les métastases étant plus fréquents que dans le cancer de l'endomètre. En outre, l'adéno-acanthome serait radio-résistant.

Quoi qu'il en soit, avec DEFILIPPO et MIÈRES, nous pouvons grouper en quatre types la coexistence du cancer de l'endomètre et de formations épidermoïdes :

— Petits îlots isolés et de structure bénigne : métaplasie pavimenteuse proprement dite.

— Petits îlots mais de nature maligne : métaplasie pavimenteuse à caractère malin.

— Adéno-acanthome typique avec ses composantes quantitativement équilibrées et de caractère nettement malin.

— Enfin la « tumeur de collision » ou double cancer mis en contact par croissance réciproque (hypothèse pratiquement abandonnée actuellement).

En somme le concept des métaplasies malpighiennes dont la bénignité est certaine s'est peu à peu modifié. Il existe, en effet, un très grand nombre de circonstances d'apparition de celles-ci sans aucune intervention de néoplasme, ni même d'association à celui-ci. Existe-t-il donc une unité de la métaplasie malpighienne et peut-on trouver un caractère distinctif entre une métaplasie juxtaposée à un cancer et une métaplasie isolée ? En fait, l'unité histologique de la métaplasie ne fait aucun doute et il est impossible de trouver un test en faveur de telle ou telle origine.

Le véritable problème consiste en réalité à différencier la métaplasie malpighienne du cancer in situ. Par définition, dans les deux cas, il n'y a pas de franchissement de la basale : les seuls arguments que l'on puisse rechercher sont d'ordre cytologique et non topographique.

Pour illustrer la difficulté du diagnostic différentiel nous pouvons citer l'observation de MUSSET et CARTIER à la Société de Gynécologie de Paris et rapportée par MORICARD : il s'agit d'un cas de « polype » avec métaplasie, où le diagnostic de cancer a été admis, mais l'évolution a été favorable et bénigne, alors qu'il n'a été pratiqué aucune ablation du polype, la malade ayant refusé l'intervention. Ceci indique bien la difficulté de séparer certaines images d'hyperplasies non cancéreuses de l'endomètre avec métaplasie, « Hyperplastic mucosa with numerous squamous epithelial cells » (SCHRÖDER), observées dans les polypes, dans certaines surcharges hormonales stéroïdes bénignes, d'avec les métaplasies pavimenteuses de certains cancers du corps. Notre observation illustrera ce fait.

*
**

Il nous semble ainsi établi que la métaplasie malpighienne n'est pas un état prénéoplasique, qu'elle est indépendante du cancer et qu'elle peut apparaître dans des circonstances extrêmement variables. *Mais il n'en reste pas moins que le problème principal reste la différenciation entre métaplasie malpighienne et cancer débutant, pour laquelle on ne saurait trop déplorer le manque de critères certains.*

CHAPITRE QUATRIÈME

Notre observation

Madame Col... V... née le 17/9/1934 est venue pour la première fois à la consultation de stérilité de l'Hôpital Saint-Joseph (docteur P.-M. BLANC) le 5/12/1961.

- Mariée depuis 1956 elle n'avait pas encore d'enfant.
- Rien d'intéressant chez ses ascendants et ses collatéraux.
- Premières règles à 12 ans (21-23/2-3 jours) sans dysménorrhée, relativement régulières.
- Aucun antécédent personnel d'ordre médical, chirurgical ou gynécologique n'est signalé.
- Cliniquement, rien d'anormal ne fut détecté lors de ce premier examen, hormis une antéflexion moyenne du corps utérin sur le col et une certaine pilosité.

La malade apportait une hystérosalpingographie (lipiodol) du 18 novembre 1960, qui fut interprétée de la façon suivante :

— Isthme long et normal. Cavité utérine de dimensions normales, avec une image lacunaire sus-isthmique (sans doute par hyperplasie muqueuse). Trompes droite et gauche perméables. 24 h. après : « épreuve de Cotte » normale.

— Toute suspicion de stérilité du côté du mari fut écartée par l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens de sperme, ainsi qu'un test post-coïtal.

— Les dosages hormonaux donnèrent les résultats suivants :

- <i>Pregnandi</i> ol	: 5,9 mmg/24 h.
- <i>Glyc</i> uronides totaux	: 10,8 mmg/24 h.
- <i>Phé</i> nol stéroïdes	: 210 γ /24 h.
- 17 <i>céto</i> neutres totaux	: 8,06 mmg/42 h.

On demanda à la malade de dresser une courbe thermique de ses cycles, ce qu'elle fit fort consciencieusement et pendant pratiquement tout le temps où elle fut suivie. Ceci nous permit d'obtenir d'intéressantes précisions quant à la date des biopsies, au mode d'administration du traitement et aux réactions anatomiques de l'endomètre vis-à-vis de celui-ci.

Les dernières règles étant du 29 novembre 1961, une biopsie de l'endomètre fut pratiquée le 19 décembre 1961 (soit le 21^e jour du cycle — cycles habituels 21 à 23 jours), à la sonde de Novak, en

plusieurs points de la cavité utérine, méthode employée pour toutes les biopsies ultérieures ; le résultat en fut le suivant :

BIOPSIE n° 1 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes SA 1997)

— **Aspect typique et diffus de métaplasie épidermoïde intraglandulaire (acanthose)** n'atteignant pas le revêtement superficiel ; les autres tubes non métaplasés sont normaux, sans suspicion de malignité, d'aspect folliculo-lutéinique banal. La diffusion de la lésion dystrophique métaplasique est suffisante pour expliquer les troubles cliniques.

Les règles suivantes survinrent le 24 décembre 1961 et le 15 janvier 1962. Lors de ce cycle, comme au cours de tous les autres cycles, un décalage thermique net est constaté entre le onzième et le quinzième jour.

Une nouvelle biopsie est pratiquée le 26 janvier 1962 (dernières règles le 15/1, 11^e jour du cycle) au voisinage de l'ovulation.

BIOPSIE n° 2 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes SA 2113), fig. 1

— Endomètre hyperplasique de type folliculinique pur renfermant les **mêmes aspects de métaplasie malpighienne (acanthose)** que sur la précédente biopsie, **d'intensité et de type identiques**.

Devant la similitude des résultats, il est décidé de laisser survenir la menstruation suivante et de tenter une épreuve thérapeutique par les progestatifs de synthèse. Ainsi, du 13/2/62 au 12/5/62 la malade prendra sans arrêt 3 comprimés par jour de Noréthindrone. De suite après l'arrêt du traitement, nouveau prélèvement de muqueuse utérine, le 13 mai 1962.

BIOPSIE n° 3 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes SA 2571), fig. 2

— La métaplasie malpighienne **n'est nulle part retrouvée** sur ces nouveaux fragments qui, par contre, présentent une décidualisation massive et typique du chorion, mais avec glandes « de repos » très rares, arrondies, non ou peu sécrétoires, à revêtement cubique ou plat. Aucune formation trophoblastique n'est par ailleurs visible.

Et quelques jours plus tard, une nouvelle hystérosalpingographie avec hydrosoluble :

— Isthme long, déformé par la bascule sur la droite de l'utérus. Cavité assez grande avec image d'hyperplasie muqueuse en régression sur la précédente. Perméabilité tubaire très rapide et très satisfaisante.

Devant la bonne réponse de la muqueuse utérine à la sollicitation hormonale, on décide d'arrêter tout traitement. On conseille

seulement à la malade de poursuivre ses courbes thermiques et on lui indique les périodes de fécondabilité les plus favorables. Il en fut ainsi fait de juin 1962 à février 1963, époque à laquelle elle revient donner de ses nouvelles.

Il n'y a toujours aucun signe de grossesse.

Pour allonger les cycles qui sont de 22-23 jours, il est prescrit *Noréthynodrel* (ENIDREL BYLA), à raison de 2 comprimés par jour du 5^e au 25^e jour du cycle pendant 10 mois, un mois sur 2. Ce traitement est poursuivi jusqu'à décembre 1963. En janvier et février 1964 aucun traitement. La menstruation suivante a lieu le 6 mars 1964 et, à la suite d'un nouvel examen clinique toujours normal, une nouvelle biopsie est pratiquée le 17 mars 1964 (12^e jour du cycle).

BIOPSIE n° 4 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 2316), fig. 3

— L'endomètre, de type folliculinique, **présente toujours les mêmes lésions, très importantes, de métaplasie malpighienne partielle d'un grand nombre de tubes glandulaires**, qui était déjà présente sur les autres prélèvements. Il faut noter, cette fois, **la présence d'un certain nombre d'irrégularités nucléaires**, du caractère un peu confluent des glandes endométriales, ce qui n'existait pas sur les prélèvements précédents, et qui paraît devoir être actuellement retenu, **faisant craindre une possibilité de dégénérescence maligne.**

Cette biopsie d'endomètre est suivie d'une autre, 7 jours plus tard, soit le 24 mars (19^e jour du cycle).

BIOPSIE n° 5 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 2529)

— Les fragments sont constitués par un endomètre isthmique qui présente un chorion fibreux et un aspect adénomateux hyperplasique, **associé aux mêmes lésions, très importantes, de métaplasie malpighienne acanthosique, déjà notées sur les biopsies précédentes.**

Les règles surviennent 2 jours après cette biopsie, soit le 26 mars, (21^e jour du cycle). Nouveau prélèvement d'endomètre au 16^e jour de ce nouveau cycle le 11 avril 1964.

BIOPSIE n° 6 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 3021)

— Comme sur toutes les autres biopsies, il existe une **métaplasie malpighienne « nodulaire » très importante d'un grand nombre de tubes glandulaires** ; mais, comme sur la biopsie n° 4, **cet endomètre prend un caractère proliférant et comporte des anomalies nucléaires.** (On ne peut pas porter le diagnostic de malignité actuellement, mais il est indiscutable que l'aspect général impose les plus expresses réserves quant au devenir de cette lésion.

Cette réponse soulevait évidemment une grave inquiétude et posait un délicat problème thérapeutique, dont nous reparlerons. Il est finalement admis qu'une chance devait être laissée à cette malade, et qu'une expectative brève, sous traitement hormonal, ne pouvait lui être préjudiciable, à condition de maintenir la surveillance anatomopathologique, et en tenant compte, par ailleurs, de la bonne réaction de l'endomètre lors de la première épreuve thérapeutique au Noréthindrone.

Ainsi, dès le lendemain de l'examen, notre malade reprend 2 comprimés par jour de Noréthynodrel et un nouveau prélèvement est effectué après 5 jours de traitement (le 16/4/64, 21^e jour du cycle).

BIOPSIE n° 7 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 3099), fig. 4

— Le fragment est constitué par un endomètre folliculo-lutéinique à vacuoles basales avec un chorion œdémateux ; encore quelques télescopages glandulaires et des vaisseaux normaux. **L'aspect est sensiblement normal pour un 20^e jour de cycle, mais le fait le plus frappant est représenté par l'absence complète de toute métaplasie malpighienne. Absence de toute anomalie nucléaire.**

La lecture de ce résultat soulève une telle surprise, tant pour l'anatomopathologiste que pour le clinicien, qu'on envisage immédiatement la 3^e biopsie de ce cycle : elle est faite le 22 avril, après 11 jours de Noréthynodrel, (27^e jour du cycle) :

BIOPSIE n° 8 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 3365)

— Endomètre folliculo-lutéinique où l'on retrouve bien quelques **rares zones** de métaplasie malpighienne **mais sans aucune comparaison** avec les biopsies précédentes. Il semble exister une assez importante infiltration inflammatoire endométritique sur certains fragments. Le chorion cytogène présente un certain degré de décidualisation d'intensité moyenne, en particulier en surface, ainsi que des plaques d'œdème.

Devant l'efficacité aussi rapide de la thérapeutique, il est décidé de poursuivre le Noréthynodrel le cycle suivant, du 10^e au 20^e jour du cycle, sans tenir compte du décalage thermique.

Deux biopsies seront pratiquées au cours de ce cycle : la 1^{re} le 12 mai 1964, après 3 jours de traitement (18^e jour du cycle).

BIOPSIE n° 9 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 3907)

— Endomètre folliculo-lutéinique à glandes arrondies, non dentelées, légèrement dilatées, vacuoles basales avec un chorion cytogène normal : **aspect normal pour un 18^e jour de cycle sans aucune métaplasie malpighienne visible.** Il faut signaler que sur certains fragments, quelques tubes

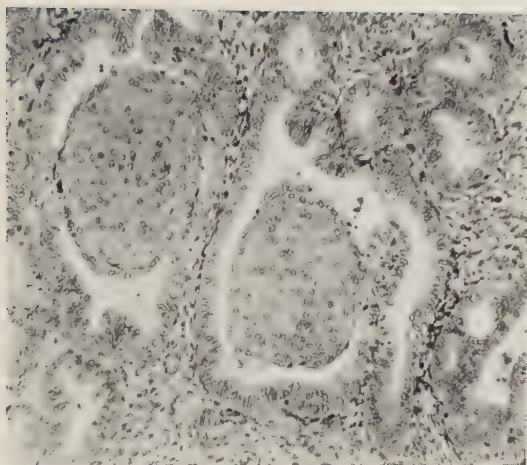


FIG. 1. — Présence de deux volumineux nodules intraglandulaires de métaplasie pavimenteuse malpighienne ; par ailleurs le reste des épithéliums glandulaires possède un aspect folliculinique non sécrétoire, normal et non suspect ; chorion cytogène légèrement oedémateux. (Biopsie SA. 2113. Coloration Hémalun, phloxine, Safran).

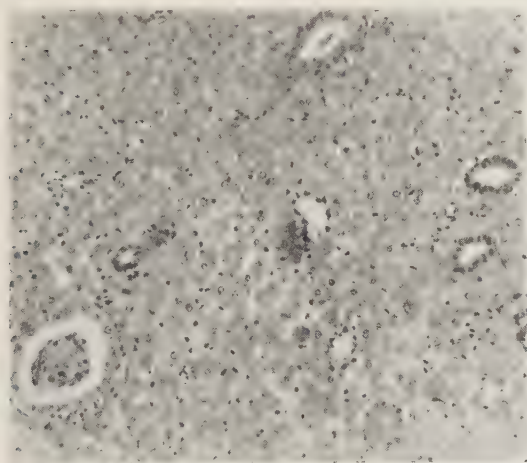


FIG. 2. — Biopsie après trois mois de traitement progestatif sans interruption.

Le Chorion présente une décidualisation massive ; les glandes sont raréfiées, « au repos », mais ne présentent plus aucune métaplasie malpighienne (Biopsie SA. 2571. Coloration H.P.S.).

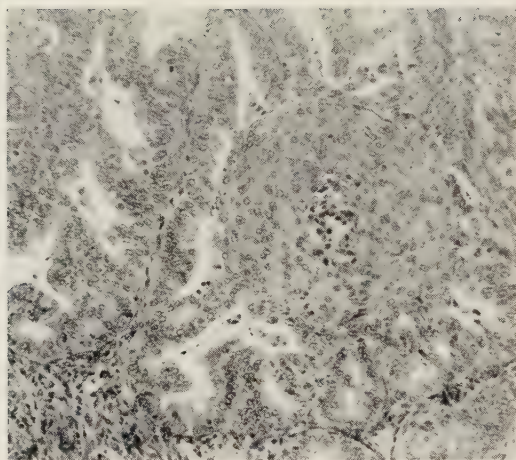


FIG. 3. — Biopsie deux mois après arrêt d'une nouvelle cure progestative et 27 mois après la première biopsie pratiquée chez la malade.

Présence, au centre, d'un volumineux nodule métaplasique dont le centre est nécrosé ; par ailleurs les tubes glandulaires voisins présentent un aspect folliculinique et des aspects confluents ou polyadénomateux qui ont pu faire craindre une transformation en « adénoacanthome » (Biopsie AI. 2316. H.P.S.).

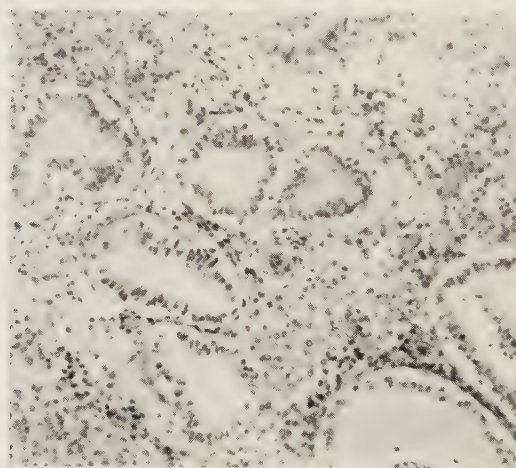


FIG. 4. — Biopsie du 16.4.64 (28 mois après la première biopsie) pratiquée au 21^e jour du cycle, au 5^e jour de traitement par Noréthynodrel.

Aspect d'endomètre sécrétoire à vacuoles basales, qui ne renferme aucun aspect de métaplasie malpighienne, aucune décidualisation, aucune suspicion cytologique ou architecturale de malignité (Biopsie AI. 3099. H.P.S.).

ont encore un aspect folliculinique, avec des noyaux ovoïdes irrégulièrement disposés en hauteur et parfois en mitose.

La 2^e, le 22 mai 1964, après 11 jours de traitement (28^e et dernier jour du cycle).

BIOPSIE n° 10 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 4304)

— Ce nouvel examen ne montre ni acanthose, ni métaplasie malpighienne, ni suspicion de malignité quelconque ; par contre, il existe, comme sur plusieurs biopsies précédentes, une décidualisation intense du chorion cytogène, surtout en surface, avec un aspect assez « clair » des cellules des glandes endométriales, mais sans aspect gravidé véritable.

Devant l'obtention de ces résultats, il est prescrit pour le mois suivant à nouveau le même traitement, à commencer le lendemain du décalage thermique. Le prélèvement pratiqué le 23 juin 1964, après 10 jours de Noréthynodrel, (31^e jour du cycle) montre :

BIOPSIE n° 11 (P^r Agr. M. TOMMASI, coupes AI 5179)

— Dans le chorion, signes de décidualisation et d'imprégnation progestéronique, mais il n'y a actuellement aucune métaplasie malpighienne visible.

Le danger de malignité semblant bien écarté, la décision de persister dans ce système thérapeutique est adoptée, et ainsi la malade va prendre du Noréthynodrel dès le lendemain du jour présumé de son ovulation, et ce, pendant 10 jours chaque cycle. Ainsi fut fait en juillet, août et septembre 1964.

Les règles surviennent pour la dernière fois le 1^{er} septembre 1964 ; la persistance d'un plateau hyperthermique pendant plus de 25 jours fit soupçonner une grossesse, ce que confirma la réaction de Galli-Mainini positive à 10.000 unités lapine par litre le 26 octobre 1964.

Cette femme est actuellement enceinte de 7 mois et sa grossesse semble se dérouler le mieux possible.

∴

Après avoir rapporté en détail cette observation, nous allons tenter de la commenter, en essayant de transposer sur un plan particulier les généralités des 3 premiers chapitres.

CHAPITRE CINQUIÈME

Commentaires

L'existence d'une stérilité conjugale pose généralement des problèmes assez longs à résoudre ; elle entraîne à pratiquer des investigations plus ou moins pénibles pour la malade et qui sont affectées d'une certaine proportion de morbidité ; enfin, certaines explorations doivent être répétées au cours de cycles différents, avant que l'on puisse conclure avec quelque certitude à leur signification.

Naguère, on avait tendance en matière de stérilité, à penser qu'il s'agissait d'une étiologie féminine ; la responsabilité masculine est aujourd'hui admise dans 30 à 40 % des stérilités ; elle est reconnue, avec une probabilité raisonnable, par des investigations relativement simples, rapides, peu coûteuses, et absolument inoffensives. En bonne logique on devrait donc, dans une stérilité conjugale, commencer par l'examen du mari. C'est ce qui fut pratiquement fait dans notre cas et toute suspicion put être écartée, tant du point de vue clinique que biologique.

Nous étions donc en présence d'une femme de 27 ans, mariée depuis 5 ans, venue consulter pour une stérilité involontaire primaire datant de 4 ans environ, sans antécédent d'aucune sorte, en particulier tuberculeux.

L'examen clinique général et local n'apportait rien de notable, et une hystérosalpingographie, pratiquée sur les conseils d'un autre médecin consulté peu de temps avant nous, montrait un utérus normal et une perméabilité tubaire tout à fait satisfaisante. Résultat confirmé par un nouvel examen radiologique pratiqué 16 mois plus tard.

La glaire cervicale, examinée en période ovulatoire, présentait une limpidité et une filance de bon aloi, ce qui fut confirmé par un test post-coïtal qui précisa sa très bonne perméabilité. D'après VARANGOT, un test post-coïtal positif permet d'éliminer une stérilité d'origine cervicale.

La consultation de la première courbe thermique d'un cycle habituel de 23 jours, nous montra un décalage net entre le 11^e et le 13^e jour en faveur d'une ovulation.

Il restait alors à pratiquer des dosages hormonaux qui relevèrent, seulement, une augmentation globale des phénolstéroïdes, et une biopsie d'endomètre, au 21^e jour, qui décela « *un aspect typique et diffus de métaplasie malpighienne intraglandulaire* », l'*acanthose des Anglo-Saxons* (cf. biopsie n° 1), résultat tout à fait confirmé par la biopsie n° 2.

Trois points se présentaient alors à la discussion :

a) POUVAIT-ON ADMETTRE CETTE MÉTAPLASIE MALPIGHIENNE DE L'ENDOMÈTRE COMME RESPONSABLE DE LA STÉRILITÉ ?

Nous étions en présence d'une femme cliniquement et radiologiquement bien conformée, avec une perméabilité tubaire certaine, qui ovulait (confirmation par le décalage thermique), avec une glaire cervicale adéquate et des dosages hormonaux à la limite des chiffres normaux. Par élimination, on était bien obligé d'admettre que la présence paradoxale d'un abondant épithélium pavimenteux intraglandulaire, et de diffusion suffisante, était responsable de cette stérilité : la muqueuse utérine était tout à fait impropre à la nidation de l'œuf fécondé, et d'ailleurs la notion de stérilité par « dystrophie de l'endomètre » est bien classique. En outre, cette lésion acanthosique semblait réelle et constante, puisqu'elle fut retrouvée « d'intensité et de type identiques », non seulement sur la 2^e biopsie, faite après un intervalle d'un cycle menstruel, mais sur les biopsies n^{os} 4, 5, 6, 8, faites près de 3 ans après.

b) QUELLE ÉTAIT L'ÉTIOLOGIE DE CETTE DYSTROPHIE PAVIMENTEUSE ?

Nous avons discuté, au début de ce travail, les différents mécanismes pathogéniques qui peuvent expliquer cette curieuse image histologique, et notre observation ne nous permet pas d'étayer plus solidement l'un ou l'autre, quoique l'hypothèse d'une métaplasie par rappel embryonnaire nous paraisse très attrayante. Mais là n'est pas notre propos direct.

En ce qui concerne la cause déclenchante chez notre malade, là aussi, force nous est de demeurer dans le doute. Nous ne retrouvons, de façon nette et précise, aucune des causes favorisantes que nous avons détaillées au paragraphe 3 de notre deuxième chapitre :

— soit qu'il s'agisse de facteurs locaux : traumatisme, curetage, irradiation, lésions hyperplasiques ou tumorales ;

peut-être un processus inflammatoire pourrait-il être en cause, puisque sur la biopsie n° 8 il a été vu une assez importante infiltration inflammatoire endométritique, mais ceci n'a qu'une valeur très relative, car il s'agit d'une biopsie faite 3 ans après la découverte de cette lésion, et une infection quelconque a donc bien pu apparaître pendant ce laps de temps, sans être à l'origine de cette métaplasie. Peut-être est-il aussi possible d'invoquer, dans ce domaine, le rôle éventuel de la répétition des biopsies...

— soit qu'il s'agisse de facteurs généraux : carence en vitamine A (mais rien ne permet de confirmer cette hypothèse chère à MAC GULLOUGH), ou facteur hormonal : nous avons vu qu'expérimentalement, l'action des substances œstrogènes permet d'observer, dans de nombreux cas, une véritable métaplasie pavimenteuse, ce qui a été confirmé chez la femme par diverses observations cliniques (BOURG et VAN DENDRIESCHE, NOVAK, LAMBERT...). Dans notre cas, les dosages hormonaux ont montré une hyperœstrogénie, puisque, pour un 16^e jour de cycle, les phénolstéroïdes étaient à 210 γ par 24 h. Il n'y avait pas de déficience des hormones antagonistes type progestérone (5,9 mmg par 24 h.) ou des 17 céto neutres totaux (8,06 mmg/24 h.).

Il est difficile d'affirmer l'importance exacte de cette hyperœstrogénie, puisqu'il ne s'agit là que des résultats portant sur un seul examen d'urines, et nous regrettons que cet examen n'ait pas été répété. Quoi qu'il en soit, il nous paraît possible de supposer, avec quelque vraisemblance, qu'il existait une hyperœstrogénie relative, puisque l'emploi de progestatifs de synthèse a fait disparaître, à n'en pas douter, cette métaplasie malpighienne de l'endomètre de façon spectaculaire. (L'hypothèse d'une métrose de réceptivité, dans le sens d'une hypersensibilité aux œstrogènes, est loin d'être à rejeter).

Ensuite se posait le problème de la conduite thérapeutique.

c) LA CONDUITE THÉRAPEUTIQUE.

Celle-ci découlait directement de la question suivante : était-on en présence d'une lésion bénigne ou d'une lésion à potentiel malin avec toutes les conséquences impliquées par ce dilemme ?

Nous avons vu à propos des rapports entre métaplasie et cancer que, pour l'opinion classique, la métaplasie était considérée comme un état prénéoplasique, et WILLIS, après avoir affirmé que « la métaplasie de l'endomètre devrait toujours être considérée comme cancéreuse », nuancait son opinion, en précisant qu'elle devrait au moins « éveiller le doute ».

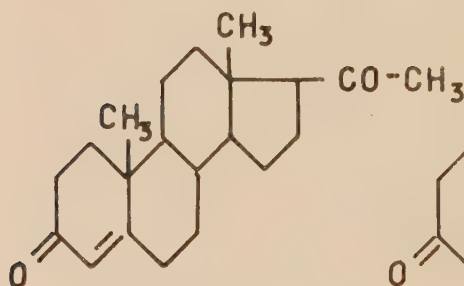
La notion d'indépendance entre métaplasie et cancer s'est substituée à l'opinion précédente, et il faut donc, avec NOVAK, admettre le schéma suivant :

— Métaplasie pavimenteuse de caractère bénin : le pronostic dépend entièrement de la composante glandulaire ; si cette dernière est saine, il s'agit d'un processus bénin, sinon il s'agit d'un adéno-acanthome.

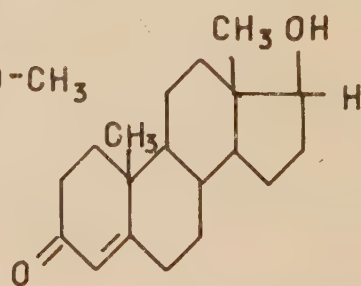
— Métaplasie pavimenteuse de caractère malin : il s'agit d'un cancer pavimenteux primitif de l'endomètre.

Dans notre cas, métaplasie malpighienne et éléments glandulaires sur les biopsies 1 et 2 ne présentaient nul stigmate de malignité. Il fut donc tenté de modifier cette muqueuse par un traitement progestatif intense. Deux progestatifs de synthèse furent employés : le Noréthindrone (Norluten) au début, et ensuite le Noréthynodrel (Enidrel), tous deux dérivés de la Testostérone.

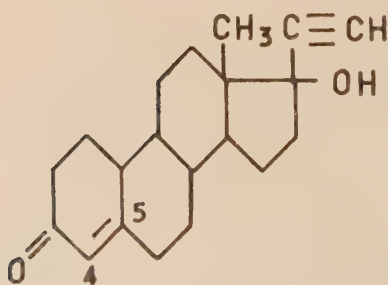
Rappelons brièvement leur formule pour les situer, au point de vue chimique, par rapport à la progestérone et à la testostérone :



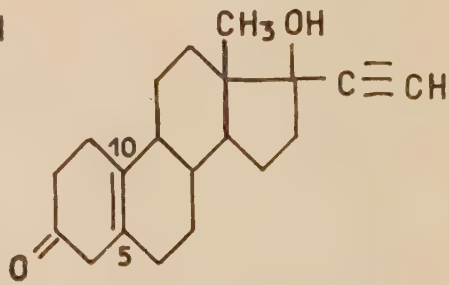
PROGESTERONE



TESTOSTERONE



NORETHINDRONE
(Norluten)



NORETHYNODREL
(Enidrel)

Après 3 mois de Noréthindrone sans interruption, ayant entraîné une aménorrhée fonctionnelle par état pseudo-gravidique, la métaplasie n'était nulle part retrouvée (biopsie n° 3) ; la muqueuse présentait une « décidualisation massive et typique du chorion ».

Ce résultat semblait confirmer deux points :

- l'hypothèse étiologique de l'hyperœstrogénie relative ;
- le fait que la muqueuse pouvait être rendue apte à la nidation après traitement par les progestatifs.

Après un arrêt de traitement de 9 mois, la malade reprit du Noréthynodrel un mois sur deux, du 5^e au 25^e jour du cycle pendant 10 mois au total. Rappelons, au passage, les effets observés sur la muqueuse utérine, lorsque le traitement progestatif est, comme ici, entrepris au début du cycle, plusieurs jours avant l'ovulation.

On constate une transformation très particulière de l'endomètre ; d'après VILLEDIEU, tout se passe comme si les phénomènes habituels étaient accélérés : dès le 9^e jour du cycle, l'aspect est celui d'un 18^e jour normal, avec glandes très développées. Au 14^e jour, l'aspect est celui d'un 22^e jour normal, les glandes ayant déjà subi la transformation lutéinique. Mais cette stimulation sur les glandes, très puissante, est très brève et suivie d'une atrophie que l'on peut qualifier « d'atrophie par épuisement ». Dans le même temps, l'action sur le stroma se poursuit de façon régulière, aussi longtemps que le traitement est maintenu : l'aspect rapidement pseudo-décidual devient ensuite franchement décidual, c'est-à-dire identique au chorion cytogène d'une grossesse. Cet aspect pseudo-décidual est d'ailleurs obtenu d'autant plus rapidement que la dose journalière est plus importante.

L'interruption du traitement, en règle générale, au 25^e jour du cycle, est suivie dans les quelques jours, d'une hémorragie de privation, analogue à une menstruation normale, mais souvent d'abondance assez faible. Par contre, si le traitement est suivi au-delà du 25^e jour, la desquamation de l'endomètre n'a pas lieu et la menstruation est différée. On peut ainsi réaliser pendant plusieurs mois une aménorrhée thérapeutique, avec véritable pseudo-gravidité.

A côté de l'action sur l'endomètre, le traitement, entrepris au début du cycle, entraîne un blocage de l'ovulation. Cet effet suspensif semble résulter de l'action sur l'hypophyse, la sécrétion d'hormones gonadotropes serait freinée

par le progestatif. A cette action, par l'intermédiaire de l'hypophyse, pourrait s'ajouter une action directe sur l'ovaire. Cette suppression de l'ovulation rend toute fécondation impossible d'où stérilité temporaire.

Ce blocage de l'ovulation est sans conséquence fâcheuse sur la fonction ovarienne et la fertilité ultérieure ; bien plus, après l'arrêt du traitement, il est fréquent d'observer une amélioration de celle-ci par suite d'un « rebound-phenomen ».

L'action sur la température basale est constante : dès le premier ou deuxième jour du traitement, une élévation thermique se produit et la température se maintient en plateau tant que le traitement est poursuivi.

Ces données anatomo-cliniques ont trouvé leur application dans notre observation, où, en plus de la disparition de l'acanthose déjà envisagée plus haut, l'endomètre présentait les remaniements classiquement décrits après le traitement en cause.

Les biopsies n° 4 et surtout 6, la 5 ne faisant que confirmer la présence d'une acanthose très importante, posaient un tout autre problème : celui d'une possible dégénérescence de cette métaplasie malpighienne avec l'éventualité d'un cancer métaplasique primitif ; la métaplasie malpighienne et les anomalies nucléaires ont imposé, d'après le Professeur agrégé TOMMASI (fait confirmé par les Professeurs MARTIN et CABANNE), « les plus expresses réserves ». Cependant, envisager une solution radicale chez une femme de 30 ans, venue consulter pour stérilité, et qui avait accepté avec la plus grande docilité les nombreux examens proposés, ne paraissait pas être une solution de choix. C'est pourquoi il fut tenté une nouvelle thérapeutique aux progestatifs, sous surveillance anatomopathologique étroite, tenant compte pour ce faire, du très bon résultat obtenu avec le Noréthindrone (biopsie n° 3).

Signalons d'ailleurs à cette occasion, qu'à la suite des travaux de KELLEY et BAKER qui ont publié des résultats très intéressants sur le traitement des métastases du cancer de l'endomètre par la progestérone, KISTNER a traité par les progestatifs de synthèse des malades ayant, soit des hyperplasies de la muqueuse, soit même des cancers *in situ* (diagnostic fait par curetage). Après deux mois de traitement par Noréthynodrel, le contrôle histologique, fait lors de l'hystérectomie, a montré la disparition du cancer *in situ* et la transformation déciduale de la muqueuse. Citons enfin AUBENY, CAMUS, MONSANGEON et CHOMETTE qui

ont publié la régression d'une récidue vaginale d'un cancer de l'endomètre, sous l'action de la progestéroné.

Le bref rappel de cette littérature permet de mieux expliquer la position thérapeutique adoptée, thérapeutique qui permettait aussi d'espérer la solution au problème de la stérilité. C'est pourquoi cette fois, le Noréthynodrel fut prescrit 48 heures après le décalage thermique, témoin de l'ovulation, et ce, pendant dix jours par cycle. L'on sait en effet que, lorsque le traitement progestatif est entrepris après l'ovulation, l'endomètre qui est déjà en voie de transformation lutéinique, voit cette transformation accélérée et complétée. Le stroma revêt un aspect décidéal ; l'ovulation, ayant déjà eu lieu, n'est pas perturbée et les possibilités de fécondation ne sont pas altérées, mais au contraire améliorées. Dès l'interruption du traitement survient une hémorragie de type menstruel, s'il n'y a pas eu nidation.

On eut ainsi la surprise de voir disparaître totalement la lésion sur la biopsie n° 7 (au 5^e jour de Noréthynodrel), à tel point que l'on se demanda un moment s'il n'y avait pas eu erreur de flaconnage, mais la biopsie suivante (n° 8) confirmait ce résultat en n'objectivant plus que quelques rares zones de métaplasie.

On avait donc fait, au cours d'un même cycle, trois biopsies, la première (n° 6) faisant craindre une évolution fâcheuse ; les deux autres, quelques jours plus tard, sous traitement progestatif, permettaient de reconsidérer complètement le pronostic. C'est pourquoi il fut décidé de persévérer dans la même voie et les biopsies n° 9 et 10, faites respectivement au troisième jour du traitement et deux jours après l'arrêt de celui-ci, confirmèrent la régression de la lésion, puisque sur ces deux coupes l'endomètre était tout à fait normal. Il en fut de même de la biopsie n° 11, faite dans les mêmes conditions le cycle suivant, après dix jours de Noréthynodrel.

Le danger de dégénérescence semblant bien écarté, cette thérapeutique fut poursuivie, la malade continuant de tenir très minutieusement à jour sa courbe thermique. Aucune biopsie ne fut plus pratiquée.

Cette patiente est actuellement enceinte de sept mois après, au total, huit ans de stérilité, et cette grossesse paraît se dérouler parfaitement tant cliniquement que biologiquement.

Il sera intéressant de savoir ce que deviendra cet endomètre après l'accouchement, toute prévision restant,

pour le moment, du domaine de l'hypothèse : nous nous proposons de suivre ce cas aussi étroitement que possible sur le plan anatomo-clinique, ultérieurement.

**

Nous avons donc rapporté en détail l'observation d'une femme de 30 ans, porteuse d'une stérilité primaire après cinq ans de mariage, chez qui les examens biologiques (sous réserve de l'appréciation du seul dosage des phénol-stéroïdes) et radiologiques étaient normaux, mais où l'anatomie pathologique a permis de découvrir une muqueuse utérine tout à fait impropre à la nidation, puisqu'elle était le siège d'une métaplasie malpighienne étendue et importante, ayant même fait craindre fortement, pendant une certaine période, une transformation cancéreuse. Cette curieuse image histologique, appelée acanthose par les Anglo-Saxons, a remarquablement régressé et disparu, sous l'action d'un Norstéroïde de synthèse longtemps poursuivi, pour arriver, grâce à l'excellente coopération de notre malade, au résultat final qui seul l'intéressait : attendre un enfant.

CONCLUSIONS

I. — Une observation anatomo-clinique est rapportée, de métaplasie malpighienne de l'endomètre (acanthose des Anglo-Saxons), chez une femme de 27 ans venue consulter pour stérilité primaire, et chez qui le traitement progestatif de synthèse permit d'obtenir la disparition de la lésion et la guérison de la stérilité.

II. — A ce propos est rappelée la structure normale de l'endomètre et son cycle évolutif. Les aspects anatomiques rencontrés nous ont permis de décrire l'aspect morphologique de cette métaplasie rare et si spéciale, et de l'intégrer dans le cadre général du processus histologique de la métaplasie épithéliale.

III. — L'étude de la littérature montre que cette métaplasie malpighienne endométriale procède de causes locales et générales extrêmement variables : aucune d'entre elles n'a pu être mise en évidence de façon formelle chez notre malade ; cependant les données anatomiques, cliniques et thérapeutiques se montraient chez elle en faveur d'une hyperoestrogénie relative, compte non tenu du seul dosage des phénols-stéroïdes qui, pourtant, plaidait la même cause.

IV. — Cette observation nous fait discuter le problème des rapports entre la métaplasie malpighienne d'une part, et les cancers métaplasiques de l'endomètre d'autre part : sont rappelés, dans ce travail, les critères morphologiques de la bénignité en pareil cas (critères qui, notre observation en a témoigné à deux reprises, sont parfois d'appréciation malaisée).

V. — L'extension et la diffusion de la métaplasie, suivies chez notre malade par 11 biopsies d'endomètre, échelonnées sur plus de deux ans, rendaient parfaitement

compte de l'impossibilité de nidation. Le traitement par les progestatifs de synthèse nous a permis d'appuyer la conception étiopathogénique relatée plus haut ; il nous a fait observer la disparition remarquable de la lésion anatomique, l'apparition des aspects morphologiques classiquement décrits au cours de ce traitement.

Notre malade présente actuellement une grossesse de sept mois en apparence normale, et nous nous proposons ultérieurement d'étudier le devenir de sa muqueuse utérine après l'accouchement.

Vu :
le Doyen,
J. F. CIER.

Le Président de la Thèse :
P^r H. PIGEAUD

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 23 Mars 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON W.-A.-D. — « Pathology ». The C.V. Mosby Company. Third Edition, Saint-Louis, p. 1061-1062.
- ASCHEIM S. — Difficultés du diagnostic histologique des transformations bénignes et malignes de la muqueuse du corps utérin. *Revue Franç. Obst. Gyn.*, Juin 1938.
- AUBENY E., CAMUS J.-L., MONSAINGEON A., CHOMETTE G. — Régression sous l'action de la progestérone d'une récurrence vaginale d'un cancer de l'endomètre. *La Presse Médicale* n° 49, 20 nov. 63, p. 2368-2369.
- BARD. — Cité par CIVATTE et CHOMETTE.
- BENOIT M., DELECOUR M., FIEVET J. — A propos de 2 cas d'adénoacanthome de l'endomètre. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.*, Août Oct. 58, 10, n° 4, p. 405.
- BEUTLER H.-K. et Coll. — Precancerous lesions of the endometrium *Am. J. Obst. and Gynec.* Juin 63, 86, p. 433.
- BORLENGHI R.-J. — Considérations sur un cas d'adénoacanthome de l'endomètre. *Prensa Medica Argentina*, 27 Mars 59, 46, p. 812-814.
- BOURG R. — Etude parallèle de l'hyperplasie glandulo-kystique au point de vue expérimental et humain. Congrès international jubilaire de la société française de gynécol. Paris 1951. Expansion Scientifique Française, p. 186.
- BOURG R. — *Ann. Endocr.* 1947, 8, 1965.
- BRET A.-J., COUPEZ F. — L'épidermisation atypique du col utérin. *Revue Fr. Gyn. Obst.* Octobre 64, 59, p. 605.
- CHOMETTE G. — Les Métaplasies malpighiennes des bronches, Thèse Paris, 1956, 73 p.
- CIVATTE J., CHOMETTE G. — Les Métaplasies malpighiennes. *Arch. d'Anat. Path.*, Mai 1956, 32^e année, n° 3, p. 191-199.
- DEFILIPPO R.-A., MIÈRES A. — Cancer épidermoïde de l'endomètre. *Prensa Medica Argentina*, 3 oct. 52, 39, n° 40, p. 2396-2400.
- DEFILIPPO R.-A., MIÈRES A. — La Métaplasie pavimenteuse dans les cancers de l'endomètre. *Prensa Médica Argentina*, 2 mars 56, 43, n° 9, p. 753-756.
- DELARUE J., CHOMETTE G. — Métaplasies malpighiennes de la muqueuse bronchique. *Ann. d'Anatom. Path.*, 1956, 1, p. 299-323.

- DUBREUIL G., BAUDRIMONT A. — Manuel théorique et pratique d'histologie, 5^e édit., Vigot Frères Ed., 1 vol.
- EVANS R.-N. — Histological appearances of tumours, E. et S. Livingstone Ltd. édit. Edinburgh and London, 1956, 1 vol. 773 p.
- FELDWIG. — Cité par DEFILIPO et MIÈRES.
- FLUHMAN C.-F. — Squamous Metaplasia of Cervix and endometrium. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1954, **68**, p. 1447.
- GEBHARD. — Des formes du cancer du corps utérin provenant de l'épithélium superficiel et aussi du cancer à globes cornés de la cavité utérine. *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1892, **24**, n° 1.
- GOLDBLATT H., BENISCHEK M. — Vitamin A deficiency and Metaplasia. *J. Exp. Med.* 1927, **46**, n° 5, p. 689.
- GUICHARD A. La Métaplasie, *J. Med. Lyon* 1947, p. 125-134.
- GULLOUGH Mc., DALLDORF G. — *Am. J. Path.* 1937, **24**, p. 486.
- HAYTHORN W. — Squamous cell metaplasia and the diagnosis of lung cancer. *Am. J. Path.* 1949, **25**, 819.
- HEALY et CUTLER. — Cités par DEFILIPO et MIÈRES.
- HENGGE. — Cité par DEFILIPO et MIÈRES.
- HERBUT. — Gynecological and obstetrical Pathology, cité par LEROUX.
- HEYMANN J., REUTERWALL C., BENNER S. — *Acta Radiologica*, 1941, **22**, p. 14.
- HITSCHMANN. — Epithélioma pavimenteux occupant toute la cavité utérine et le tiers supérieur de la cavité du col. *Arch. f. gynäk.* 1903, **629**, p. 69.
- HUNZIKER H. — Ueber plattenepithel in der Schleimhaut des cavum utéri. *Frankf. Zeitschr. path.* 1911, **8**, p. 310.
- JOBERT M.-E. — Contribution à l'étude des carcinomes malpighiens de l'endomètre. Thèse Grenoble 1963, n° 10.
- KELLEY R.-M., BAKER H.-W. — Les agents progestatifs dans le cancer de l'endomètre. *New-England J. Med.*, 2 fév. 1961, **264**, n° 5. p. 216-222.
- KENNEDY B.-J. — Traitement par dérivé de la progestérone du cancer de l'endomètre. *The Journal of the American Medical Association-Chicago*, 184, **10**, 8 juin 63, p. 758-761.
- KISTNER R.-W. — Histological effects of progestives on hyperplasia and carcinoma in situ of endometrium. *Cancer*, 1959, **12**, p. 1106-1110.
- KORENCHEVSKY, HALL K. — *J. of. Path. and Bact.* 1937, **45**, p. 681.
- KROMPECHER. — Basalzellen, Metaplasie und Regeneration. *Beit. Z. path. Anat.* 1924, **72**, p. 163-183.
- LAMBERT G. — Métaplasie malpighienne cervicale et endométriale. Essai de traitement hormonal. *Ann. Endocrino* 1948, **9** p. 452-459.

- LAUMONIER, ROSSER. — Remarques cliniques et anatomo-pathologiques sur les sarcomes du corps utérin. *Arch. Anat. Path.* 1955, **31**, p. 122-132.
- LEROUX M.-P. — Un cas d'adénoacanthome de l'endomètre. *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst.* Nov. déc. 59, **11**, n° 5, p. 540-543.
- LUBARSCH O. — Die Metaplasie und ihre Bedeutung für die Geschwülste. Arb. d. Path. Inst. Posen, 1901.
- MARTIN J.-F., CABANNE F., FOURNIE G. — A propos des tumeurs mixtes du corps utérin. *Annales d'ana-path.* 1956, **1**, n° 4, p. 428-450.
- MASSON P. — « Tumeurs humaines » 2^e édit. Maloine édit. Paris, 1956, 1 vol. 1214 p.
- MEIGS — Cité par BORLENGHI et DEFILIPPO, MIÈRES.
- MEYER R. — *Zbl. für Gynäk* 1928, **43**, p. 2792.
- MILLER. — Cité par DEFILIPPO et MIÈRES.
- MORICARD R. — Discussion à propos de l'anatomo-pathologie du précancer de l'endomètre. *Bruxelles Médical*, 8 Mars 59, **39**, n° 10, p. 335-349.
- MOTYLOFF L. — Epidermoïd Heteroplasia of the endometrium. *Am. J. Obst. and Gynec.* 1950, **60**, p. 1240.
- MUSSET R., MORICARD R., CARTIER R. — Quelques problèmes soulevés par le diagnostic précoce des épithéliomas du corps utérin ; (diagnostic différentiel des épithéliomas débutants et des dysplasies utérines cylindriques). *Gyn. Obst.* (suppl.), 1954, **6**, n° 5, p. 624-631.
- NELSON. — Cité par VARENNES.
- NOVAK A. — *Am. J. Obst. and Gynec.* 1936, **32**, p. 644.
- NOVAK E. — Text Book of gynecology. Williams édit. 3^e édit, 1948, p. 333.
- NOVAK E. et NOVAK E.-R. — Gynecology and obstetric pathology, W. B. Saunders Company. Fourth edition. 1952, Philadelphie, 1 vol., p. 165-167.
- NOVAK A. — *RUTLEDGE Am. J. Obst. and Gyn.* 1948, **55**, p. 47.
- POPOVITCH L. — Contribution à l'étude du cancer pavimenteux du corps utérin. Thèse Université de Lyon, 5 juillet 1927, n° 268.
- PUNDEL J.-P., HEROVICI C. — Le cyto diagnostic du cancer endométrial. *Gyn. Obst.* Juin-Juillet 1956, **55**, n° 3, p. 221-239.
- REMAK. — Cité par CIVATTE et CHOMETTE.
- RIES. — Ichthiosis Utéri. *Am. J. Gyn. Obst.* 1896, **8**, p. 194.
- ROBIN Ch. — *Gazette des hôpitaux*, 1852, n° 11, p. 42.
- RUGE. — Epithel. ceräderungen and beginnender Krebs am Weiblichen genital aparat. *Arch. Gyn.* 1918, **109**, p. 102.
- SCHRIDDE H. — Die Entwicklungschichte des menschlichen Spersen rohrs epithels, Wiesbaden, 1907, Iena 1909.

- SCHRODER R. — *Am. J. Obst. and Gynec.* 1954, **68**, p. 294.
- SPEEMANN. — Cité par CIVATTE et CHOMETTE.
- STUDER A., FREY J.-R. — Ueber Hautveränderungen der Ratte nach grössen oralen Dosen von Vitamine A. *Schw. Med. Wochenschrift*, 1949, **79**, p. 382-384.
- TE LINDE R.-W., JONES H.-W., GALVIN G.-A. — Quelles sont les premières modifications endométriales qui justifient un diagnostic de cancer de l'endomètre ? *Am. J. Obst. Gyn.* Nov. 53, **66**, n° 5, p. 953-969.
- UYTTENBROEK F. — Lésions pré malignes de l'endomètre. *Bull. Fed. Gyn. Obst.*, mai 64, **16**, p. 131.
- VARANGOT J., PAUPHILET R. — Conduite à tenir en présence d'un couple stérile. *La Revue du Praticien*, 11 Sept. 64, **14**, n° 23, p. 2861-2870.
- VARENNES J.-J.-E. — A propos d'un cas de cancer malpighien du corps de l'utérus. Thèse Paris, Juillet 56, n° 789, 71 pages.
- VERRIER J.-P. — Etude Histologique du col utérin chez la femme enceinte. Thèse Lyon 1962, 55 p.
- VILLEDIEU P. — Les progestatifs de synthèse en gynécologie. Indications actuelles du Noréthynodrel. *La Revue du Praticien*, 1^{er} Janvier 64, **14**, n° 1, p. 77 à 83.
- VIRCHOW R. — Ueber Métaplasie. *Virch Arch.* 1884, **97**, p. 410.
- WILLIS R.-A. — « Pathology of Tumors ». Butterworth et Cie édit. London 1953, 1 vol., p. 992.
- WOLBACH-HOWE. — Tissies changes following deprivation of fat soluble A vitamin. *J. of. Exp. Med.* 1925, **42**, p 753-779.
- WOODINGTON G.-F., DOCKERTY M.-B., WELCH J.-S. — Adéno acanthome de l'endomètre. *Am. J. Surg.* Déc. 63, **106**, n° 6, p. 915-921.
- ZELLER. — Psoriasis utérina. *Zeitschr. f. gebent. u. gyn.* 1885, **11**, p. 56.
- ZONDEK B. — The effect of long continued large doses of follicula hormone upon the uterus of the rat. *Am. J. Obst. and Gyn.* 1937, **33**, p. 979.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER	17
A. — Rappel de la structure normale de l'endomètre et de son cycle évolutif	17
B. — Aspect histologique de la métaplasie malpighienne de l'endomètre	20
C. — Problème du diagnostic	21
CHAPITRE DEUXIÈME	23
I. — La métaplasie. — Généralités	23
II. — Mécanisme de la métaplasie malpighienne de l'endomètre	25
III. — Les causes favorisantes	29
CHAPITRE TROISIÈME — Rapports entre métaplasie et cancer	33
I. — Théorie de l'interdépendance	33
II. — Théorie de l'indépendance	34
III. — Métaplasie intra-cancéreuse et cancers métaplasiques	34
CHAPITRE QUATRIÈME. — <i>Notre observation</i>	39
Documents photographiques	
CHAPITRE CINQUIÈME. — <i>Commentaires</i>	45
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX. — J. PATISSIER
